

Renale Ausscheidungsbedingungen von Cadmium beim normotensiven und hypertensiven Menschen

Untersuchungen über den Stoffwechsel von Spurenelementen, V. Mitteilung

Von D. P. MERTZ, R. KOSCHNICK und G. WILK

*Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Freiburg i. Br.
und dem Chemischen Untersuchungsamt der Stadt Stuttgart*

(Eingegangen am 21. Juni 1971)

An normotensiven und hypertensiven erwachsenen Versuchspersonen beiderlei Geschlechts mit normaler oder unterschiedlich eingeschränkter Nierenfunktion werden die renalen Ausscheidungsbedingungen von Cadmium bei unterschiedlichem Harnminutenvolumen untersucht. Die Bestimmung von Cd erfolgt mittels Emissionsspektralanalyse. Dabei wird folgendes festgestellt:

1. Die Ausscheidung von Cd beträgt bei nierensuffizienten Personen während eines mittleren Harnflusses von $4,71 \pm 2,50$ ml/Min. im Mittel $0,634 \pm 0,521$ µg/Min., bezogen auf $1,73$ m² Körperoberfläche.
2. Sie steigt mit zunehmendem Harnminutenvolumen hochsignifikant an.
3. Bis zu einer Herabsetzung der Clearancewerte von Inulin auf weniger als 40 ml/Min. und von PAH auf weniger als 200 ml/Min. und $1,73$ m² Körperoberfläche wird Cd weitgehend unabhängig vom Verhalten der Nierenhämodynamik ausgeschieden.
4. Bei arterieller Hypertension besteht eine Tendenz zur verstärkten Ausscheidung von Cd. Keine Korrelation läßt sich zwischen den Serumkonzentrationen und Clearancewerten von Cd einerseits und der aktuellen Höhe des arteriellen Blutdruckes andererseits nachweisen.

The renal excretion of cadmium in normotensive and hypertensive humans

The renal excretion of cadmium was investigated for different urine minute volumes in normotensive and hypertensive adult subjects of both sexes with normal or decreased kidney function. Cd was determined by emission spectral analysis. The following was established:

1. In persons with kidney sufficiency and with an urine flow of 4.71 ± 2.50 ml/min, the average excretion of Cd was 0.634 ± 0.521 µg/min for 1.73 m² of body surface.
2. This increases very significantly with an increasing rate of urine flow.
3. Down to a clearance value for inulin of less than 40 ml/min and for PAH of less than 200 ml/min and 1.73 m² body surface area, the Cd excretion is largely independent of the kidney haemodynamics.
4. In arterial hypertension there is a tendency for an increased excretion of Cd. No correlation could be established between the serum concentration and clearance values of Cd on the one hand and the actual arterial blood pressure on the other hand.

Cadmium kommt neben vielen anderen verwandten Spurenelementen, wie Molybdän, Silber, Zink, Zinn und Blei, regelmäßig im Erwachsenen-Organismus vor und erscheint normalerweise im menschlichen Harn (1, 2). Eine biologische Funktion von Cd ist nicht bekannt. Beim Neugeborenen kann Cd nicht nachgewiesen werden (3). Mit zunehmendem Lebensalter reichert sich das Metall im menschlichen Organismus ständig an (4), weil die tägliche Zufuhr die Ausscheidung um etwa 3 µg überschreitet (4). Nach dem dritten Lebensjahrzehnt bleibt die Cd-Konzentration im menschlichen Gewebe gleich, sie steigt dann in der 5. Dekade nochmals an (4, 5). Von der Akkumulation des Cd ist besonders die menschliche Niere betroffen (6). Im Mittel beträgt der Gehalt der Niere an Cd 40 mg/kg Feuchtgewicht (7). Radioaktives Cd wird hauptsächlich in Nierenrinde und Leber deponiert (8). Im Blut reichert sich radioaktives Cd zu 90% in den Erythrocyten an (9). Ein erwachsener US-Amerikaner hat etwa 30 mg Cd in seinen Geweben abgelagert, davon allein 4,1 mg in der Leber (10).

Cd wird mit der Nahrung aufgenommen. Sehr stark cadmiumhaltig sind Schellfisch und Getreide (11). Weitere Quellen der Cd-Aufnahme sind Luftverschmutzung in industrialisierten Zonen und vermutlich

Zigarettenrauchen (12). Dieses Spurenelement ist eine starke Hemmsubstanz für Sulfhydryl-Enzyme (13), und verschiedene Vergiftungssymptome stehen mit der Theorie in Einklang, daß seine toxischen Effekte auf dieser Eigenschaft beruhen. In den Mitochondrien soll Cd eine Entkoppelung der oxydativen Phosphorylierung bewirken (14). In Nierenrindenschnitten von Ratten hemmt Cd ebenso wie verschiedene andere Metallionen (Zn, Cu) die Gluconeogenese stark (15). Chronische Cd-Vergiftung durch Inhalation (17) kann beim Menschen und tierexperimentell eine chronische Bronchitis und Lungenemphysem hervorrufen. Etwa 70% des Cd-Gehaltes von Zigaretten tabak gehen in den Rauch ein (17). Im Mittel enthalten 20 Zigaretten 20–30 µg Cd, wovon 16% in der Asche und 15% in den Filtern, der Rest im Rauch erscheinen. Selbst wenn nur 10–20% der im Zigarettenrauch enthaltenen Cd-Menge inhaliert und absorbiert würden, hätte bei einer Person, die täglich mehr als 20 Zigaretten raucht, nach einigen Jahren eine wesentliche Anreicherung dieses Elementes im Organismus stattgefunden. Bei chronischer Intoxikation findet sich Cd in Lungen, Leber, Herz, Schilddrüse und Niere (18). Durch diätetischen Zusatz von Ascorbinsäure kann die Cd-Toxizität verringert werden (19).

Anhand tierexperimenteller Untersuchungen wurde auf eine Beziehung zwischen Cd-Gehalt des Organismus und Bluthochdruck hingewiesen (20). Hypertensive Patienten scheiden 40mal soviel Cd aus wie normotensive Kontrollpersonen (21). Im 24-Stdn-Urin wurde bei einem durchschnittlichen Volumen von 1410 ml eine mittlere Cd-Ausscheidung von $12,7 \pm 1,2$ (Spanne: 7,0–22,0) $\mu\text{g/l}$ ohne signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen, zwischen Schwarzen und Weißen gefunden (22). Änderung des pH-Wertes oder der Konzentration des ausgeschiedenen Harnes hatte keine erkennbare Wirkung auf die Ausscheidung dieses Metalls im 24-Stdn-Urin, die für gewöhnlich nicht mehr als um 30% vom Mittelwert bei ein und derselben Versuchsperson schwankte. Nach anderen Angaben beträgt die durchschnittliche Cd-Ausscheidung im Urin 1,15 (Extremwerte: 0,5–10,8) $\mu\text{g/l}$ (23). Hauptausscheidungsorgan von Cd ist jedoch der Darm (24). Im menschlichen Serum bestimmten wir eine mittlere Cd-Konzentration von 258 (Extremwerte: 18 bis 1050) $\mu\text{g/l}$ (25).

Hinweise auf das Verhalten der renalen Eliminierung von Cd in Abhängigkeit vom Harnfluß oder von nierenhämodynamischen Meßgrößen konnten wir in der Literatur nicht finden. Vor allem interessierte uns in diesem Zusammenhang die Frage nach der Abhängigkeit der renal ausgeschiedenen Cd-Menge von der Höhe des arteriellen Blutdruckes. Wir berichten hier über das Ergebnis diesbezüglicher eigener Untersuchungen.

Methodik

Untersuchungsgut

Die Untersuchungen fanden an insgesamt 29 Patienten, und zwar an 19 Männern und 10 Frauen, im Alter zwischen 19 und 61 Jahren (vgl. Tab. 1) statt. Es handelte sich dabei um 6 gesunde Personen, um 10 Patienten mit chronisch-rezidivierender Pyelonephritis, von denen 8 normotensiv und 2 hypertensiv waren, um 9 Patienten mit chronischer Glomerulonephritis, wovon 3 normotensiv und 6 hypertensiv waren, um 2 Patienten mit essentieller Hypertension und um je einen hypertensiven Patienten mit Nierenarterienstenose oder akuter Glomerulonephritis.

Versuchsverfahren

Die Versuche fanden unter denselben Bedingungen und unter Anwendung derselben analytischen Methoden statt, wie die vorausgegangenen Studien über die renale Ausscheidung von Eisen (26), Kobalt (27) und Nickel (28). Serienmäßig wurden bei jeder Versuchsperson im Nüchternzustand die Clearance- und Ausscheidungswerte von Inulin, *p*-Aminohippursäure (PAH) und von Cadmium periodenweise bestimmt. Der Urin wurde durch Einführen eines Einmal-Plastik-Katheters in die Blase gewonnen und in spurenelementfreien Plastikgefäßen aufgefangen. Inulin bestimmten wir nach Roe und Mitarbeiter (29), PAH nach der von Czok und Mitarbeitern (30) angegebenen Methode, Cadmium nach dem von uns früher mitgeteilten emissionsspektrographischen Verfahren (31).

Versuche bei unterschiedlichem Harnfluß

Alle Versuchspersonen tranken nach 12stündigem Fasten 90 Min. vor Versuchsbeginn morgens innerhalb von 15–30 Min. 6–15 ml Flüssigkeit/kg Körpergewicht. Um die in der ersten Versuchsstunde auftretende Grunddiurese möglichst konstant zu halten, ließen wir im Bedarfsfalle stündlich 1–5 ml Flüssigkeit/kg Körpergewicht nachtrinken. Die Clearance-Perioden dauerten stets 30 Min.

Tab. 1
Verhalten der Ausscheidung und der Clearance von Cadmium bei unterschiedlichem Harnfluß
 C_{Inulin} , PAH, Cd = Clearance von Inulin, *p*-Aminohippursäure bzw. Cadmium

Proband	Harn- minutenvolumen (ml/Min.)	C_{Inulin} (ml/Min.)	C_{PAH} (ml/Min.)	Cd Serum ($\mu\text{g/l}$)	Cd Harn ($\mu\text{g/Min.}$)	C_{Cd} (ml/Min.)	Klinische Diagnose	Alter	Geschlecht
1	2,44	113	369	270	0,678	2,49	Chron. Glomerulonephritis, Hypertension	43	♂
2	6,09	69	281	800	0,755	0,94	Akute Glomerulonephritis, Hypertension	37	♂
3	5,39	154	860	670	0,945	1,41	Normalperson	34	♀
4	5,28	81	256	137	0,671	4,88	Chron. Glomerulonephritis, Hypertension	22	♀
5	4,09	56	291	137	0,675	4,93	Chron. Glomerulonephritis, Hypertension	45	♂
6	8,63	142	537	210	0,028	0,14	Normalperson	23	♀
7	2,28	88	523	520	0,030	0,06	Chron. Pyelonephritis	28	♂
8	4,16	97	455	650	0,045	0,07	Chron. Pyelonephritis	21	♀
9	4,07	68	302	350	0,048	0,14	Chron. Pyelonephritis	26	♀
10	2,34	66	125	180	0,583	3,24	Nierenarterienstenose, Hypertension	39	♀
11	12,30	68	456	380	1,850	4,87	Chron. Pyelonephritis, Hypertension	28	♀
12	6,12	125	520	250	1,360	5,44	Normalperson	37	♀
13	6,64	101	435	180	0,877	4,87	Essent. Hypertension	39	♀
14	1,62	65	323	180	0,458	2,54	Chron. Pyelonephritis	46	♀
15	7,78	130	735	250	1,587	6,35	Normalperson	26	♀
16	2,46	38	225	370	0,891	2,41	Chron. Glomerulonephritis, Hypertension	60	♀
17	2,68	85	417	220	0,434	1,97	Essent. Hypertension	49	♀
18	2,26	76	563	160	0,355	2,22	Chron. Glomerulonephritis	34	♀
19	3,33	85	441	27	0,066	2,44	Chron. Pyelonephritis	21	♀
20	6,09	127	679	150	1,050	7,00	Normalperson	32	♀
21	4,00	38	198	20	1,720	86,00	Chron. Glomerulonephritis, Hypertension	61	♀
22	3,33	118	626	56	0,292	5,22	Normalperson	49	♀
23	2,91	73	538	18	0,271	15,10	Chron. Glomerulonephritis	19	♀
24	2,67	85	374	40	0,027	0,67	Chron. Pyelonephritis	30	♀
25	7,85	78	606	40	0,785	19,60	Chron. Glomerulonephritis, Hypertension	45	♀
26	1,51	64	433	80	0,175	2,19	Chron. Pyelonephritis	51	♀
27	6,74	77	339	50	1,040	20,80	Chron. Pyelonephritis, Hypertension	58	♀
28	6,78	130	452	170	0,336	1,98	Chron. Pyelonephritis	55	♀
29	4,71	39	138	45	0,367	8,16	Chron. Glomerulonephritis	40	♀
\bar{x}	4,71	87	431	228	0,634	7,52			
$\pm s$	2,50	—	—	—	0,521	—			

Alle Probanden erhielten 3–4 Tage vor der Untersuchung eine standardisierte Diät. Die tägliche Zufuhr von Natrium belief sich auf 40–70 mMol, diejenige von hochwertigem Protein auf 0,5–1,0 g/kg Körpergewicht. Die Kost war vitaminreich und kalorisch ausreichend. Die Kaliumzufuhr wurde nicht beschränkt. Clearance-Werte und Ausscheidungsraten für Cd sind auf 1,73 m² Körperoberfläche bezogen. — Die statistische Auswertung der Meßreihen erfolgte nach der t-Verteilung (STUDENT).

Ergebnisse

Die renale Ausscheidung von Cd zeigt nach Abbildung 1 einen signifikanten Anstieg mit zunehmendem Harnzeitvolumen. Bei einem mittleren Harnfluß von $4,71 \pm 2,50$ ml/Min. ergab sich für die Cd-Ausscheidung ein Mittelwert von $0,643 \pm 0,521$ µg/Min., bezogen auf 1,73 m² Körperoberfläche. Wie Tabelle 1 ausweist, lag die Cd-Ausscheidung bei 7 der 12 hypertensiven Probanden über 0,7 µg/Min., bei den restlichen 5 zwischen 0,7 und 0,4 µg/Min. Dagegen eliminierten nur 4 der 17 normotensiven Personen mehr als 0,7 µg Cd/Min. Bei einer normotensiven Versuchsperson bewegte sich die Cd-Ausscheidung zwischen 0,4 und 0,7 µg/Min. Bei den restlichen 12 Patienten mit normalem Blutdruck betrug die Exkretion von Cd weniger als 0,4 µg/Min., davon in 6 Fällen weniger als 0,1 µg/Min.

Aus Abbildung 2 geht hervor, daß die renale Cadmium-Ausscheidung bei nierensuffizienten Personen weitgehend unabhängig vom Verhalten der nierenhämodynamischen Meßgrößen ist. Diese Feststellung trifft für eine Einschränkung der Inulin-Clearance bis auf Werte von weniger als 40 ml/Min. und eine Herabsetzung der PAH-Clearance auf Werte von weniger als 200 ml/Min. zu. Infolgedessen kann die große Schwankungsbreite der Cadmiumausscheidung nicht auf den unterschiedlichen Funktionszustand der Nieren zurückgeführt werden. Sehr wahrscheinlich stellt der Umstand, daß ein großer Teil unserer Versuchspersonen hypertensiv war, eine brauchbare Erklärung dar. So lagen denn auch die Werte für die Cadmiumkonzentration im Urin um den Faktor 10 höher, als in den eingangs zitierten Literaturstellen angegeben ist. Keines-

wegs läßt sich nach unseren Befunden eine Parallelität der Serumkonzentration von Cd mit dem korrespondierenden arteriellen Blutdruck nachweisen (vgl. Tab. 1). Der von uns früher für die Serumkonzentration von Cd festgestellte Mittelwert von 258 µg/l (31), wurde von 4 der 12 hypertensiven und 6 der 17 normotensiven Versuchspersonen erreicht oder überboten. Bei den übrigen Probanden lagen die Werte zum Teil erheblich darunter. Ebenso wenig lassen sich besonders hohe Werte für die Clearance von Cd einer Hypertension zuordnen. Eine Cd-Clearance von über 4 ml/Min. wurde von 7 hypertensiven und 6 normotensiven Versuchspersonen erreicht.

Diskussion

Nach unseren Ergebnissen erweist sich die renale Ausscheidung von Cd bei nierensuffizienten Personen als deutlich abhängig vom Harnzeitvolumen, als weniger deutlich abhängig von der Höhe des arteriellen Blutdruckes und als unabhängig von nierenhämodynamischen Meßgrößen. Keine Korrelation scheint zwischen den Serumkonzentrationen und Clearancewerten von Cd einerseits und der aktuellen Höhe des arteriellen Blutdruckes andererseits zu bestehen. Die Unabhängigkeit der renal ausgeschiedenen Beträge an Cd von den Clearancewerten ergibt sich aus der individuell unter-

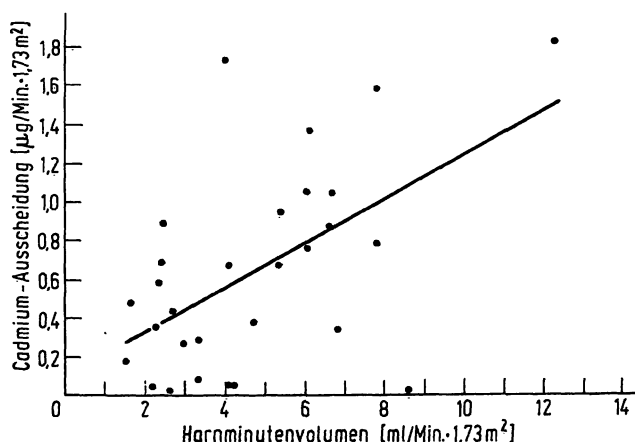


Abb. 1

Die Regressionsgerade zwischen Harnminutenvolumen und renaler Cadmiumausscheidung bei indifferentem Harnfluß. $x = \bar{x}/\bar{y}$; $y = 0,114x + 0,097$; $r = 0,55$; $p < 0,001$ ($n = 29$)

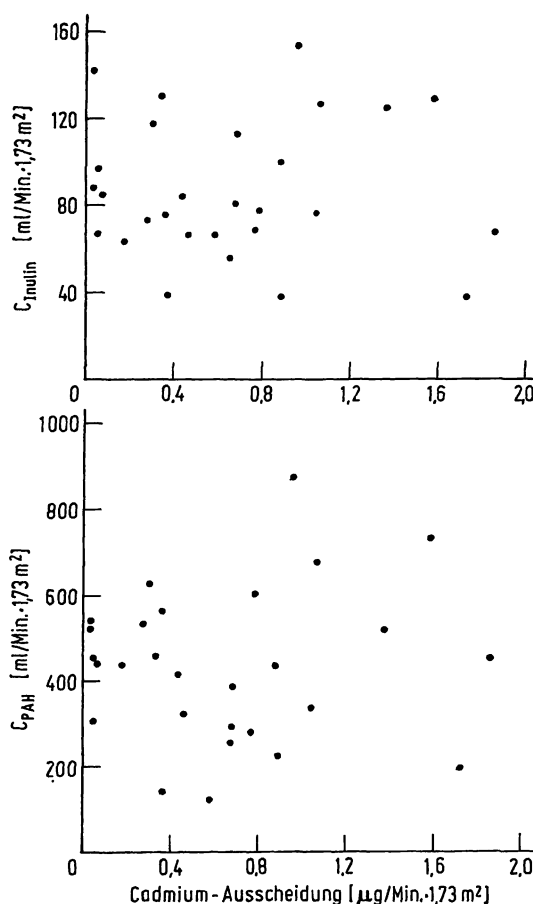


Abb. 2

Verhalten der renalen Ausscheidung von Cadmium im Vergleich zu den korrespondierenden Clearancewerten von Inulin (C_{Inulin}) und PAH (C_{PAH}) bei indifferentem Harnfluß

schiedlich eingeschränkten Nierenfunktion. Indessen bleibt jede Beziehung zwischen der tierexperimentell nachweisbaren akuten Vasoaktivität von Cd und der menschlichen Hypertension trotz einer erheblichen Anreicherung von Cd in menschlichen Nieren (32) und dem möglichen Vorhandensein ungewöhnlich hoher Cd-Beträge in Nieren von Hochdruckpatienten (33) problematisch. Übrigens konnte kürzlich eine Abhängigkeit des systolischen bzw. des diastolischen Blutdruckes von der Höhe der Cd-Ausscheidung nach Ausschaltung des Alterseinflusses statistisch nicht gesichert werden (34). Wenn Cd oder andere Spurenelemente mit Hypertension und Atherosklerose in Zusammenhang gebracht werden, ist es in Anbetracht der weitgehend ungeklärten Bedeutung dieser Elemente für definierte Stoffwechselvorgänge ungewiß, ob eine Beziehung kausal ist oder nicht (35). Möglicherweise wird das mit der Nahrung zugeführte Cd bei Fehlen einer renalen Ischämie eine gewisse Zeit lang durch die

Niere und durch die Leber aus der Zirkulation abgefangen, bis das Konzentrationsverhältnis von Cd zu Zn in der Niere einen gewissen Wert erreicht hat. Jenseits dieses Sättigungspunktes dürfte dann überschüssiges Cd peripher auf die Blutgefäße einwirken und eine Vasokonstriktion erzeugen. Das in der Nierenrinde vorhandene Cd ist an ein Protein, das Metallothionein (36, 37), gebunden. Die Wirkung von Cd auf den proximalen Nierentubulus besteht in einer Förderung der Reabsorption von Natrium mit einer vermehrten Wasserresorption (38, 39). Die Existenz von Metallothionein legt die Vermutung nahe, daß Cd eine physiologische Rolle bei der Reabsorption von Natrium im proximalen Tubulus der Niere spielt.

Inwieweit Rauchergewohnheiten zu den individuellen Besonderheiten und der großen Schwankungsbreite der Werte von Versuchsperson zu Versuchsperson beigetragen haben, läßt sich im einzelnen jetzt nicht mehr übersehen.

Literatur

1. TIPTON, I. H., M. J. COOK, R. L. STEINER, J. M. FOLAND, K. K. McDANIEL und S. D. FENTRESS, Oak Ridge National Laboratory Report, C. F. 57—2—4, February 28, 1957. — 2. PERRY, H. M., jr. und E. F. PERRY, J. clin. Invest. 38, 1452 (1959). — 3. SCHROEDER, H. A., Adv. internat. Med. 8, 259 (1956). — 4. TIPTON, J. H., in: Metal Binding in Medicine, ed. by M. J. Seven and L. A. Johnson. Lippincott, Philadelphia (1960). — 5. SCHROEDER, H. A. und J. J. BALASSA, J. chron. Dis. 14, 236 (1961). — TIPTON, J. H., W. D. FOLAND, F. C. BOBB und W. C. MCCORCKLE, Oak Ridge National Laboratory Report, C. F. 53—8—4, March 11, 1953. — 7. PERRY, H. M., jr., J. H. TIPTON, H. A. SCHROEDER, L. R. STEINER und M. J. COOK, J. chron. Dis. 14, 259 (1961). — 8. GUNN, S. A. und T. C. GOULD, Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y. 96, 820 (1957). — 9. MOESCHLIN, S., Klinik und Therapie der Vergiftungen, 4. Aufl., G. Thieme, Stuttgart (1964). — 10. Report of I. C. R. P. Committee II on Permissible Dose for Internal Radiation, Hlth Phys. 3, 1 (1960). — 11. SCHROEDER, H. A., J. J. BALASSA und I. H. TIPTON, J. chron. Dis. 15, 941 (1962). — 12. SCHROEDER, H. A., J. J. BALASSA und J. C. HOGENCAMP, J. chron. Dis. 14, 236 (1961). — 13. FORSTER, R. P. und J. V. TAGGART, J. Cellular Comp. Physiol. 36, 251 (1950). — 14. JACOBS, E. E., M. JACOB, D. R. SANADI und L. B. BRADLEY, J. biol. Chemistry 223, 147 (1956). — 15. RUTMAN, J. Z., L. E. MELTZER, J. R. KITCHELL, R. J. RUTMAN und P. GEORGE, Amer. J. Physiol. 208, 841 (1965). — 16. LEWIS, G. P., H. LYLE und S. MILLER, Lancet 1969/II, 1330. — 17. NANDI, M., H. JICK, D. SLONE und S. SHAPIRO, Lancet 1969/II, 1329. — 18. SCHROEDER, H. A. und J. J. BALASSA, J. chron. Dis. 14, 236 (1961). — 19. FOX, M. R. S. und B. E. FRY, jr., Science 169, 989 (1970). — 20. SCHROEDER, H. A., H. M. PERRY, jr., E. G. DENNIS und L. E. MAHONEY, J. exper. Med. 102, 319 (1955). — 21. PERRY, H. M., jr. und H. A. SCHROEDER, J. Laborat. Clin. Med., S. Louis 46, 936 (1955). — 22. PERRY, H. M., jr. und E. F. PERRY, J. clin. Invest. 38, 1452 (1959). — 23. IMBUS, H. R., J. CHOLAK, L. H. MILLER und T. STERLING, Arch. environm. Hlth. 6, 286 (1963). — 24. WALCH, J. J. und G. E. BURCH, J. Laborat. Clin. Med. 54, 59 (1959). — 25. MERTZ, D. P., G. WILK und R. KOSCHNICK, Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74, 600 (1968). — 26. MERTZ, D. P., R. KOSCHNICK und G. WILK, diese Z. 7, 1 (1969). — 27. MERTZ, D. P., G. WILK und R. KOSCHNICK, diese Z. 8, 30 (1970). — 28. MERTZ, D. P., R. KOSCHNICK und G. WILK, diese Z. 8, 387 (1970). — 29. ROE, J. H., J. H. EPSTEIN und N. P. GOLDSTEIN, J. biol. Chemistry 178, 839 (1949). — 30. CZOK, G., W. KREIENBERG und D. P. MERTZ, Klin. Wschr. 30, 227 (1952). — 31. MERTZ, D. P., R. KOSCHNICK, G. WILK und K. PFEILSTICKER, diese Z. 6, 171 (1968). — 32. PERRY, H. M., jr., I. H. TIPTON, H. A. SCHROEDER, R. L. STEINER und M. J. COOK, J. chron. Dis. 14, 259 (1961). — 33. SCHROEDER, H. A., J. chron. Dis. 18, 647 (1965). — 34. SZADKOWSKI, D., K.-H. SCHALLER und G. LEHNERT, diese Z. 7, 551 (1969). — 35. MERTZ, D. P., Elektrolytstoffwechsel und arterielle Hypertension. F. K. Schattauer, Stuttgart, New York (1971). — 36. KÄGI, J. H. R. und B. L. VALLEE, J. biol. Chemistry 235, 3460 (1960). — 37. KÄGI, J. H. R. und B. L. VALLEE, J. biol. Chemistry 236, 2435 (1961). — 38. VANDER, A. J., Amer. J. Physiol. 203, 1 (1962). — 39. VANDER, A. J., Amer. J. Physiol. 203, 1005 (1962).

Prof. Dr. D. P. Mertz
Med. Univ. Poliklinik
78 Freiburg i. Brsg.
Hermann-Herder-Str. 6